

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 11 FEB 2000

WIPO

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts B 3366 PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/07909	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 04/12/1998	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 05/12/1997
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12Q1/68		
Anmelder MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER ..et al.		



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt 3 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 17/06/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 08.02.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Bradbrook, D Tel. Nr. +49 89 2399 7413 

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/07909

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-29 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-18 eingegangen am 18/01/2000 mit Schreiben vom 18/01/2000

Zeichnungen, Blätter:

1/6-6/6 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-18
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-17
	Nein: Ansprüche	18
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-18
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

Sektion V

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: Arlinghaus et al., Anal.Chem., Bd.69, S.1510-1517 (15.04.97);

D2: Reddy et al., Anal.Biochem., Bd.220, S.200-207 (1994);

D3: Little et al., J.Am.Chem.Soc., Bd.116, S.4893-4897 (1994).

2. Neuheit (Artikel 33(2) PCT)

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Nachweis einer Nucleotidsequenz in einem Nucleinsäuremolekül mittels vorbestimmter Sonden unterschiedlicher Masse durch Elektrospray Massenspektrometrie (Ansprüche 1-17), und einen Kit, der die Sonden und einen Probenträger enthält (Anspruch 18).

Der Gegenstand der unabhängigen Ansprüche 1 und 18 scheint im Lichte des bekannten Stands der Technik neu zu sein. Es folgt, daß die Ansprüche 2-17 auch neu sind.

3. Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

- a. Das Dokument D1 wird als nächstliegender Stand der Technik gegenüber dem Gegenstand der Ansprüche 1-17 angesehen. D1 behandelt die Sequenzierung durch Hybridisierung, wobei ein bekanntes Oligonucleotid mit einer bekannten DNA hybridisiert, die auf einer Festphase immobilisiert ist. Die Sonden sind mit Massen-Tags, Zinnisotopen, markiert. Nach einem Hybridisierungsschritt wird die Festphase gewaschen. Die Bindung zwischen dem Zinnatom und der Sonde wird aufgebrochen, so daß das freie Zinnatom durch Resonanz Ionisation Massenspektrometrie detektiert werden kann (S.1513, Sp.1).

Der Gegenstand des Anspruchs 1 unterscheidet sich von D1 durch die Schritte (c) und (d), d.h. die Ablösung der spezifisch hybridisierten Sonden in ein Lösungsmittel, und die Analyse der hybridisierten Sonden in der Lösung mittels Electrospray Massenspektrometrie (ESI/MS). Die Aufgabenstellung der Erfindung war somit, ein alternatives Verfahren zur Identifikation von hybridisierten Sonden

bereitzustellen. ESI/MS ist bereits als eine Methode für die Analyse von Oligonucleotiden bekannt (D2, D3). Es wird auch in D2 beschrieben, daß ESI/MS für die Analyse von modifizierten Oligodesoxynukleotiden routinemäßig benutzt werden kann (S.201, Sp.1). Die Erfindung geht jedoch über die einfache Kombination zweier bekannter Verfahren hinaus. Weiterhin gibt es keinen Hinweis für den Fachmann, daß ESI/MS für die Verfahren von D1 überhaupt geeignet ist.

Deshalb scheint der Gegenstand des Anspruchs 1 erfinderisch zu sein. Es folgt, daß die Ansprüche 2-17 auch erfinderisch sind.

- b. Der Gegenstand des Anspruchs 18 scheint nicht erfinderisch zu sein. Ein Probensträger, der vorbehandelt ist und dadurch die Bindung von Ziel-DNAs erlaubt, ist eine allgemein übliche Maßnahme in der Technik (siehe D1, s.1510). Gleichermaßen sind Sondensätze mit Massen-Tags bekannt (siehe D1, S.1511, Sp.1). D1 offenbart zwar keinen Kit; die Verpackung der bekannten Komponenten in einen Kit ist dem Fachmann jedoch geläufig.

Sektion VIII

- 4. Anspruch 9 ist unter anderem abhängig von den Ansprüchen 6-8, obwohl er einen breiteren Schutzbereich hat. Das Merkmal in Anspruch 9 "...wobei die Sonden modifizierte Nucleinsäuremoleküle sind" umfaßt auch, daß die Modifizierung aus einem Massen-Tag bestehen kann (wie in den Ansprüchen 6-8). Deshalb ist Anspruch 9 unklar (Artikel 6 PCT).

Patentansprüche

1. Verfahren zum Nachweis einer Nucleotidsequenz in einem Nucleinsäuremolekül, das die folgenden Schritte umfaßt:
 - (a) Hybridisierung von Nucleinsäuremolekülen mit einem Satz von Sonden unterschiedlicher Nucleobasensequenzen, wobei jede Sonde eine von allen anderen Sonden verschiedene Masse aufweist;
 - (b) Abtrennung der nicht hybridisierten Sonden;
 - (c) Ablösen der spezifisch hybridisierten Sonden in ein Lösungsmittel;
 - (d) Analyse der hybridisierten Sonden in der Lösung mittels Electrospray Massenspektrometrie; und
 - (e) Bestimmung der Nucleinsäuremoleküle durch die daran hybridisierten Sonden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Nucleinsäuremoleküle vor oder nach Schritt (a) an der Oberfläche eines Trägers immobilisiert werden.
3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die Immobilisierung der Nucleinsäuremoleküle an der Oberfläche über eine NH_2 -, Epoxy- oder SH-Funktion, vermittels der Beschichtung der Probenträgeroberfläche mit einem Silikat oder Silan, über eine Protein-Substrat-, Protein-Protein- oder eine Protein-Nucleinsäure-Interaktion, oder über eine Wechselwirkung zweier hydrophober Komponenten erfolgt.
4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei die Protein-Substrat-Interaktion eine Biotin-Streptavidinbindung oder eine Antikörper-Antigenbindung ist.
5. Verfahren nach Anspruch 3, wobei die Protein-Nucleinsäure-Interaktion eine Gene32-Nucleinsäurebindung ist.

GEÄNDERTES BLATT

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Sonden Nucleinsäuren sind, die mit einem Massen-Tag versehen sind.
7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei der Massen-Tag zugleich Ladungs-Tag ist.
8. Verfahren nach Anspruch 6, wobei die Nucleinsäuren zusätzlich mit einem Ladungs-Tag versehen sind.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei die Sonden modifizierte Nucleinsäuremoleküle sind.
10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei die modifizierten Nucleinsäuremoleküle PNAs, alkylierte Phosphorothioatnucleinsäuren oder Alkylphosphonatnucleinsäuren sind.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei die Sonden durch kombinatorische Festphasen-Synthese hergestellt werden.
12. Verfahren nach Anspruch 11, wobei unterschiedliche Basenbausteine derart markiert sind, daß die aus ihnen synthetisierten Sonden jeweils über Ihre Massen im Massenspektrometer unterscheidbar sind.
13. Verfahren nach Anspruch 12, wobei die Markierung eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, eine halogensubstituierte verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkoxyalkyl-, Alkylaryl-, Arylalkyl-, Alkoxyaryl- oder Aryloxyalkyl-Gruppe ist oder eine von deren deuterierten oder sonstigen isotopen Varianten.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 13, wobei die Sonden mit mindestens einer Modifikation in einer definierten Position von randomisierten Nucleotiden entfernt versehen sind, die eine Spaltung der Sonde erlaubt.

GEÄNDERTES BLATT

15. Verfahren nach Anspruch 14, wobei die Modifikation die Einführung einer Phosphorothioatgruppe und/oder einer RNA-Base und/oder einer Phosphotriesterbindung in die Sonde ist.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, wobei die Sonden als Teilbibliotheken hergestellt werden, die mit unterschiedlichen Massen- und/oder Ladungs-Tags versehen sind.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 16, wobei die Positionen der Sonden auf dem Probenträger eine Zuordnung zu dem damit hybridisierenden Nucleinsäuremolekül erlaubt.
18. Kit enthaltend
 - (a) einen Satz von Sonden wie definiert in einem der Ansprüche 6 bis 16 und
 - (b) einen Probenträger, der vorbehandelt ist und dadurch die Bindung von Ziel-DNAs erlaubt und/oder bereits gebundene Ziel-DNAs enthält.

GEÄNDERTES BLATT

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts B.3366 PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 98/ 07909	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 04/12/1998	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 05/12/1997
Anmelder MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER . . et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C. 20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 23 August 1999 (23.08.99)	
International application No. PCT/EP98/07909	Applicant's or agent's file reference B 3366 PCT
International filing date (day/month/year) 04 December 1998 (04.12.98)	Priority date (day/month/year) 05 December 1997 (05.12.97)
Applicant GUT, Ivo, Glynne et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
17 June 1999 (17.06.99)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer <p style="text-align: center;">F. Baechler</p> Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	--

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 C12Q1/68

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C12Q

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	ARLINGHAUS H F ET AL: "MULTIPLEXED DNA SEQUENCING AND DIAGNOSTICS BY HYBRIDIZATION WITH ENRICHED STABLE ISOTOPE LABELS" ANALYTICAL CHEMISTRY, Bd. 69, Nr. 8, 15. April 1997, Seiten 1510-1517, XP000690164 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung siehe Seite 1512, rechte Spalte --- -/--	1,2,6,9, 11-13,18



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. April 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27/04/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2

NL - 2280 HV Rijswijk

Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ceder, O

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	LITTLE D P ET AL: "RAPID SEQUENCING OF OLIGONUCLEOTIDES BY HIGH-RESOLUTION MASS SPECTROMETRY" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 116, 1994, Seiten 4893-4897, XP002072824 siehe Zusammenfassung siehe Seite 4894, linke Spalte ---	1,2,6,9, 11-13,18
A	REDDY ET AL.: "Analysis of synthetic oligodeoxynucleotides containing modified components by electrospray ionization mass spectrometry" ANALYTICAL CHEMISTRY, Bd. 220, 1994, Seiten 200-207, XP002099463 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung siehe Seite 200, Spalte 201 ---	1-4,6,9, 10
A	US 5 635 404 A (WILSON STEPHEN R) 3. Juni 1997 siehe Zusammenfassung; Anspruch 1 ---	7,8
A	EP 0 303 459 A (HARVARD COLLEGE) 15. Februar 1989 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1 -----	14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/07909

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5635404	A	03-06-1997	NONE	
<hr/>				
EP 0303459	A	15-02-1989	US 4942124 A	17-07-1990
			CA 1339727 A	17-03-1998
			JP 1137982 A	30-05-1989
			JP 2665775 B	22-10-1990
			US 5149625 A	22-09-1992
<hr/>				